Versuche mit Diureticis an chlorarm gemachten Tieren.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfasst und einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ernst Freudenberg,
Medizinalpraktikant aus Weinheim in Baden.

München 1910.
Kgl. Hof- und Universitäts-Buchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn.

Versuche mit Diureticis an chlorarm gemachten Tieren.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfasst und einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ernst Freudenberg,
Medizinalpraktikant aus Weinheim in Baden.

ACAD. MED. BAT. BIBL.

München 1910.
Kgl. Hof- und Universitäts-Buchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn.

Gedruckt mit Genehmigung der medizin. Fakultät in München.

Wohl wenige Gebiete der Pharmakologie haben so zahlreiche Bearbeitungen gefunden wie das der Diurese. Die Ergründung des Wirkungsmechanismus der Diuretika hat natürlich auf der Physiologie der Harnabsonderung zu fussen. Wieweit die Anschauungen über die letztere sowie über die Diurese auseinandergehen, soll im folgenden kurz gesagt werden.

Zusammenfassende Berichte hierüber wurden 1902 von Spiro und Vogt(1), 1907 von Noll(2) gegeben. Es geht daraus hervor, dass auch heute noch die beiden, vor etwa 40 Jahren aufgestellten Grundtheorien sich gegenüberstehen, die celluläre Haidenhains und die zirkulatorisch-mechanische Ludwigs.

Dass celluläre, echt sekretorische Prozesse bei der Harnabsonderung eine Rolle spielen, suchte man vornehmlich durch Farbstoffinjektionen zu beweisen. So kann man z. B. Indigo-Carmin während der Ausscheidung durch die gewundenen Kanälchen beobachten. Auch Eisen, Harnsäure und Kalk können während derselben nachgewiesen werden (Noll). Ferner sprechen zahlreiche histologische Untersuchungsbefunde [W. Lindemann](3) für echte Sekretion.

Die Ludwigsche Theorie andererseits kann ebenfalls durch eine Reihe von Tatsachen gestützt werden, doch steht ein strenger Beweis für sie noch aus.

Vom allgemeinen Blutdruck ist die Nierentätigkeit unabhängig [Schröder(4), Thompson](5). Doch findet sich bei der vermehrt arbeitenden Niere eine vermehrte Strömungsgeschwindigkeit des Blutes (Schwarz(6), Gottlieb(7), Magnus(7), Albanese(8), Starling(9) u. a.). Nach Starling soll die in der Nierenvolumszunahme sich dokumentierende

beschleunigte Zirkulation und Gefässerweiterung die Ursache der diuretischen Wirkung kristalloider Stoffe sein. Gottlieb und Magnus betrachten aber auf Grund ihrer Versuche jene Erscheinungen nur als Begleitsymptome einer gesteigerten Nierentätigkeit und weisen Starlings Auffassung zurück. Für Salzlösungen ist ihnen die Zunahme einzelner oder mehrerer Blutbestandteile über die Norm das „primum movens" der Diurese, welches für sie in einer Reizung der selektiven Tätigkeit der sezernierenden Nierenelemente besteht. Bezüglich der Coffeïndiurese halten sie an der alten Schröderschen Auffassung fest, dass das Coffeïn seinen Angriffspunkt am absondernden Apparat der Niere selbst hat.

Löwi (10) dagegen hält die Polyurie stets für die Folge der Zirkulationsbeschleunigung. Weber (11) stellt Löwis Anschauung folgende Überlegung entgegen: ist die Coffeïn-Polyurie die Folge einer Zirkulationsbeschleunigung, so muss man die vermehrte Durchblutung als Reiz ansehen, auf den die Glomeruli mit vermehrter Filtration reagieren, die rückresorbierenden Kanälchenzellen mit Funktionsherabsetzung. Man kann sich aber doch kaum vorstellen, dass die Epithelien durch Blutzufuhr lähmend beeinflusst werden.

Auch die Bockschen Tatsachen können nicht in Einklang mit der Löwischen Vorstellung gebracht werden. Bock (12) fand bei der durch Salze, Purinderivate und Zucker erzeugten Diurese Vermehrung der ausgeschiedenen Phosphate, wobei er aber eine weitgehende Unabhängigkeit der Wasserausscheidung von dem Erscheinen der Phosphate beobachtete, indem z. B. bedeutende Vermehrung derselben, bevor die Diurese in Gang kam, eintrat, oder nach Abklingen der Diurese noch anhielt. Bei Wasserdiurese war die Phosphorsäureausscheidung meist unbeeinflusst. Nach der Filtrations-Resorptionslehre hätten bei der Wasserdiurese reichliche Mengen der schwer resorbirbaren Phosphate erscheinen müssen.

Bock nimmt an, dass das Wasser in den Glomerulis, das Phosphat in den Tubulis contortis abgeschieden wird. Die Purinkörper greifen nach seiner Ansicht an beiden Punkten an.

Ebenso wie Bock lehnen auch Loeb (13) sowie Filehne und Ruschhaupt (14) die Filtrations-Resorptionslehre als allgemeine Grundlage der Lehre der Harnbereitung und der Diurese ab.

In neuerer Zeit wurden jedoch auch Tatsachen bekannt, die zur Stütze der Filtrationslehre herangezogen werden konnten. So hat Grünwald (15) wiederum an die schon von Ribbert (16) und Boyd (17) versuchte Ausschaltung des Nierenmarks angeknüpft. Bei der Nachprüfung dieser Versuche fand Hausmann (18) den Harn von geringerem spezifischen Gewicht, jedoch höherem prozentualen Gehalt an Cl Na. Es spricht dies für eine im Epithel des Nierenmarks stattfindende Rückresorption, nach deren Wegfall der Harn dünnflüssig wird.

Grünwald (15) suchte diese Angaben an Kaninchen zu bestätigen, die durch eine geeignete Vorbehandlung chlorfreien Harn abschieden. Doch wandte er statt der operativen Entfernung die Funktionsausschaltung des Epithels durch Giftwirkung an.

Die Einschränkung bezw. Aufhebung der Cl Na-Abscheidung durch den Harn gelang ihm durch Fütterung mit Mais, der an sich Cl Na-arm ist, dem aber weitere Cl Na-Mengen durch Aufquellenlassen in destiliertem Wasser entzogen waren. Gab er diesen Tieren, nachdem sie im Harn kein Cl Na mehr ausschieden, Diuretin, so erschien wiederum Cl Na, eine Erscheinung, die nicht auf die primäre Einwirkung auf die Gewebe, sondern als primäre Nierenwirkung aufzufassen ist.

Im gleichen Sinne wie das Diuretin wirkte Natriumsulfat, Harnstoff und Saccharose. Zur Ausschaltung der Rückresorption war bei den diesbezüglichen Versuchen eine Hg-Nephritis gesetzt

worden. Meine Aufgabe sollte zunächst die sein, zu prüfen, wieweit sich andere Diuretika ebenso verhalten. Es ergaben sich bei diesen Versuchen aber Beobachtungen, die für die Vorstellungen über die Diurese von einiger Bedeutung sein dürften.

Eigene Versuche.

Den eigentlichen Versuchen möchte ich einiges über die Fütterung mit Mais voraussenden.

Bei der Fütterung mit in destilliertem Wasser gequollenem Mais sinkt der Chlorgehalt des Harns der Versuchskaninchen in der zweiten Woche meist bis auf Spuren. Bisweilen wird er auch gänzlich chlorfrei. Da die Erklärung für diese Erscheinung hauptsächlich in der Chlorarmut der verabreichten Nahrung zu suchen ist, läge es nahe zu denken, dass der so vorbereitete Mais so gut wie chlorfrei ist. Analysiert man ihn aber nach Veraschung, so findet man beträchtliche Mengen NaCl, und zwar nach meinen Bestimmungen bis zu 0,58 % der Trockensubstanz. Da nun ein gut fressendes Tier durchschnittlich etwa 70 g Mais (= 37 g Trockensubstanz) aufnimmt, so kämen auf diese Menge ca. 0,25 g ClNa. Das ist jedenfalls eine unter der Grenze des Notwendigen liegende Chlorversorgung, da ja beständig Chlor verbraucht und verloren wird, wie z. B. im Darm durch Bindung an nicht zur Ausnutzung gelangende Nahrungsstoffe und auch in der Haut. Nachdem aber durch die Maisfütterung eine Chlorverarmung des Harns bezw. eine Chlorfreiheit eingetreten ist, kann nach einiger Zeit wieder ein Ansteigen der NaCl menge eintreten. Somit lassen sich drei Stadien unterscheiden. Das erste ist das der noch fortdauernden NaCl ausscheidung, das zweite das des NaCl freien oder -armen Harns und schliesslich kommt ein drittes Stadium, wo wieder NaCl erscheint und zwar in wachsenden Mengen. Das erste Stadium ist dasjenige, während dessen der Körper sein noch überschüssiges Chlor aus den ihm zur Verfügung stehenden Chlordepots entleert. Dass die Gewebe als solche zu funktionieren vermögen und welchen vor allem diese Rolle zukommt, haben Wahlgren und Magnus gezeigt (19). Im zweiten Stadium wird der Harn chlorfrei oder enthält nur mehr Spuren von Chlor. Was hiervon eintritt, hängt wesentlich von der Fresslust der Tiere ab. Der Harn wird dann chlorfrei, wenn das Tier so viel Eiweiss in der Nahrung aufnimmt, dass kein Zerfall von Organeiweiss stattfindet, bei welchem frei werdendes Chlor der Wiederbindung im Organismus entgehen könnte. Frisst das Tier schlecht, so geschieht dies eben, und es erscheinen Spuren Chlor im Harn. In diesem Falle wird die unzureichende Ernährung in ihren Folgen sich rasch steigern und mit der fortschreitenden Zerstörung von Organeiweiss erscheinen bald wachsende

Chlormengen im Harn; das Tier ist ins dritte Stadium eingetreten. Auch bei einem gut fressenden Tier tritt dieser Prozess ein, jedoch weit langsamer, so dass der Beginn des dritten Stadiums um Wochen hinausgeschoben sein kann. Schliesslich machen sich die Folgen der unzureichenden Ernährung durch das Maisfutter aber doch geltend. Dass alles dies den Tatsachen entspricht, zeigen Gewichtsbestimmungen. Alle Tiere, bei denen das Gewicht verfolgt wurde, nahmen schneller oder langsamer ab. Abnahmen von 500 g während einer drei Wochen dauernden Versuchszeit bei einem Anfangsgewicht von 2000—2500 g bildeten keine Seltenheit.

Zur Erläuterung der eben gegebenen Darlegungen diene der folgende Hungerversuch. Seine Anwendung findet dadurch ihre Berechtigung, dass für unsere Fragestellung beim Hunger im Prinzip dieselben Bedingungen gegeben sind wie bei der Unterernährung mit salzarmer Kost. Nur schiebt sich die Wirkung auf einen kürzen Zeitraum zusammen.

Hungerversuch (Versuch 1).

Datum	Harn pro Tag	NaCl in mg im ccm	NaCl in g pro Tag	Harn-N in g pro Tag	Spezifisches Gewicht	Bemerkungen
8. I	44	0,6	0,026	0,93	über 1035	Tier hungert seit 3. I
9. I	33	Spuren	Spuren	1,049	1035	
10. I	25	0,15	0,004	0,875	1035	
11. I	30	0,3	0,009	—	1035	
12. I	22,5	0,5	0,011	0,83	1035	
13. I	42,5	1,0	0,0425	1,35	1035	
14. I	46	0,7	0,032	2,43	1035	

Der Versuch zeigt ausgesprochen das Wiederansteigen der Chlor- und Stickstoffwerte nach einer Periode der Senkung derselben. Die Chlorausscheidung des dritten Stadiums kam öfters zu störender Geltung, so dass eine Reihe von Versuchen ihretwegen abgebrochen werden musste.

Zu den diuretischen Versuchen wurde Wasser, Harnstoff und essigsaure Salze, ätherische Öle, Calomel sowie Diuretin herangezogen.

1. Versuche mit Wasser.

Bereits Grünwald machte einen diesbezüglichen Versuch und fand, dass bei Kaninchen mit ClNa-freiem Harn

eine Cl Na-Ausscheidung nicht zu erzielen ist, ein Befund, der mit den Ergebnissen zahlreicher Autoren am nicht chlorarmen Tier sowie denen von Bock bezüglich der Ausscheidung der Phosphate bei der Wasserdiurese in völliger Analogie steht. Die Bestimmung des Chlors geschah nach Vollhard. Das Kaninchen bekam einmal 100, das andere Mal 200 ccm Wasser, das mit Na_2SO_4 einer 0,9% Cl Na-Lösung isotonisch gemacht war.

Versuch 2.

Das Tier bekommt seit 26. XI. Mais und Kalkwasser.

Datum	Tägliche Harnmenge	Na Cl in mg im ccm	Na Cl in g pro Tag	Spezifisches Gewicht	Bemerkungen
10. XII	62	Spuren	Spuren	1015	Harn durch Abdrücken 100 g Wasser
11. XII	80	Spuren	Spuren	1009	Harn durch Abdrücken
12. XII	38	Spuren	Spuren	1011	Harn spontan
13. XII	65	0	0	1020	Harn spontan
14. XII	34	0	0	1023	Harn spontan 200 g Wasser
15. XII	93	0	0	1012	Harn spontan
16. XII	45	0	0	1023	Harn durch Abdrücken
17. XII	45	0	0	1021	Harn spontan
18. XII	80	0	0	1012	Harn spontan
19. XII	30	Spuren	Spuren	1018	Harn spontan
20. XII	58	0,2	0,017	1020	Harn durch Abdrücken
21. XII	40	0,5	0,02	1021	Harn durch Abdrücken
22. XII	37	0,4	0,015	1020	Harn durch Abdrücken
23. XII	40	0,6	0.024	1021	Harn durch Abdrücken
24. XII	47	0,3	0,014	1020	Harn durch Abdrücken
25. XII	35	0,5	0,018	1026	Harn durch Abdrücken
26. XII	40	0,8	0,032	1020	Spuren Eiweiss, Harn durch Abdrücken
27. XII	39	0,6	0,023	1020	Spuren Eiweiss, Harn durch Abdrücken
28. XII	61	1,2	0,073	1020	Im Sediment: rote Blutkörperchen einzeln und in Cylindern. Epithelien.

Der Versuch zeigt, dass Wasserdarreichung keinen Einfluss auf die Kochsalzausscheidung beim chlorarmen Tier ausübt. Auf die zweite Wassergabe folgt ein fünftägiger Zeitraum, in dem kein Chlor ausgeschieden wird, dessen dann folgendes Erscheinen durch den Eintritt des Tieres in das dritte Stadium seine Erklärung findet.*)

2. Versuche mit Harnstoff und essigsauren Salzen.

Mit dem Harnstoff hat Grünwald ebenfalls schon einen Versuch am chlorarmen Kaninchen, das kein ClNa im Harn mehr ausschied, gemacht. Da bei diesem Tier, bei dem zur Ausschaltung des Nierenepithels eine Hg-Nephritis erzeugt worden war, auch noch, wenn auch in sehr geringer Menge, Cl auftrat, so schloss Grünwald, dass der Harnstoff — wie Diuretin, Natriumsulfat und Saccharose — seinen Angriffspunkt am Glomerulus habe.

Wenn hier nochmals Harnstoffversuche angestellt wurden, so hat dies seinen Grund darin, dass Grünwald nur sehr geringe Mengen Harnstoff und nur am vergifteten Tiere anwandte. In den folgenden Versuchen (3 und 4) wurden Mengen bis zu 15 g per os verabreicht.

---

*) Bei der Durchführung der Versuche wirkte der Umstand hinderlich, dass die Tiere oft 2—3 Tage lang spontan keinen Urin liessen. Da die tägliche Untersuchung aber unumgänglich ist, musste die Blase künstlich entleert werden, was durch Druck oder Katheter geschehen kann. Das Abdrücken ertragen die Tiere zwar auch mehrmals hintereinander ohne Schaden. Jedoch stellten sich, wenn es durch 2—3 Wochen fortgesetzt wurde, Blutungen ein Es fanden sich reichlich rote Blutkörper einzeln und in Cylindern im Harnsediment. Einmal trat eine Inversio vaginae auf. Das Katheterisieren hat den Nachteil, dass bei Versäumnis aseptischer Kautelen Infektionen der Blase auftreten.

Harnstoffversuch (Versuch 3).

Das Tier erhält seit 19. I Mais und Aqua dest.

Datum	Tägliche Harnmenge	NaCl in mg im ccm	NaCl in g pro Tag	Spezifisches Gewicht	Bemerkungen
23. I	24	Spuren	Spuren	1040	
24. I	20	Spuren	Spuren	1043	3 g Harnstoff (in 10 Wasser gelöst)
25. I	45	0,4	0,018	1040	
26. I	25	Spuren	Spuren	1050	7 g Harnstoff (in 25 Wasser gelöst)
27. I	78,5	0,75	0,059	1027	
28. I	23	Spuren	Spuren	1051	

Harnstoffversuch (Versuch 4).

Das Tier erhält seit 19. I. Mais und Aqua dest.

Datum	Tägliche Harnmenge	NaCl in mg im ccm	NaCl in g pro Tag	Spezifisches Gewicht	Bemerkungen
25. I	13	Spuren	Spuren	1045	
26. I	20	Spuren	Spuren	1042	5 g Harnstoff in 25 H_2O
27. I	100	3,5	0,42	1028	
28. I	21	0	0	1044	7 g Harnstoff in 25 H_2O
29. I	103	0,15	0,015	1022	
30. I	137,5	0,4	0,055	1021	
31. I	50	0,75	0,038	1040	0,42% NaCl im Blut
1. II	40	0,75	0,03	1040	
2. II	32,5	Spuren	Spuren	1044	7 g Harnstoff
3. II	150	0,5	0,075	1021	
4. II	77	1,25	0,096	1022	
5. II	36,5	0,25	0,009	1037	12 g Harnstoff in 50 H_2O
6. II	210	0,83	0,178	1014	
7. II	66	1,25	0,083	1025	
8. II	15	2,5	0,038	1040	
9. II	23	0	0	1036	15 g Harnstoff in 50 H_2O
10. II	330	1,12	0,37	1012	Im Blut 0,20% NaCl.
11. II	76	0,25	0,019	1023	Tier stark übererregbar
12. II	23	1,25	0,029	1033	Versuch abgebrochen

Die Versuche zeigen deutlich, dass zugleich mit der vermehrten Wasserausscheidung eine Vermehrung des Chlors bezw. ein Wiedererscheinen desselben auftritt. Doch sei vorgreifend auf diuretische Versuche mit anderen Stoffen (besonders Terpinhydrat und Ol. Juniperi) hervorgehoben, dass in diesem Fall gegenüber der starken Wasservermehrung die Chlorsteigerung relativ geringer war. Erst bei grossen Dosen Harnstoff nimmt auch die Chlorausscheidung zu, während die Wasservermehrung anderseits nicht mehr im gleichen Mass zugenommen hat. Wenn z. B. auf der Höhe der Diurese bei 7 g Harnstoff das Verhältnis des ausgeschiedenen Cl Na (in g) zum Wasser (in ccm) das eine Mal 1 : 6800, das andere Mal 1 : 2000 war, betrug es bei 15 g 1 : 900. Im Anschluss an die weiter unten zu besprechenden Ergebnisse mit anderen Diureticis, lässt sich diese Tatsache wohl so deuten, dass Harnstoff die Wasserausscheidung rascher und intensiver zu beeinflussen vermag als die Salzabscheidung. Es steht dieser Befund in einem gewissen Gegensatz zu dem bei anderen Diureticis.

Zugleich wurde im letzten Versuche auch die Cl-Menge im Blute analysiert, denn Grünwald hat auf die physiologisch interessante Tatsache hingewiesen, dass durch Diuretica eine Chlorverminderung auch des Blutes chlorverarmter Tiere erzielt werden kann. Der hier angestellte Versuch zeigt, dass dieses Resultat auch bei anderen Diureticis zu erreichen ist, wenn sie genügend energisch auf die Na Cl-Ausscheidung wirken. Besonders während des Abklingens einer kräftigen Harnstoffdiurese sinkt der Blutchlorgehalt bedeutend ab. Meine Normalbestimmungen ergaben 0,40—0,47 % Na Cl im Blut, somit ca. 0,44 % durchschnittlich. Nach der Darreichung von 15 g Harnstoff fanden sich nur mehr 0,20 % Na Cl.

Harnstoffversuch (Versuch 3).

Das Tier erhält seit 19. I Mais und Aqua dest.

Datum	Tägliche Harnmenge	NaCl in mg im ccm	NaCl in g pro Tag	Spezifisches Gewicht	Bemerkungen
23. I	24	Spuren	Spuren	1040	
24. I	20	Spuren	Spuren	1043	3 g Harnstoff (in 10 Wasser gelöst)
25. I	45	0,4	0,018	1040	
26. I	25	Spuren	Spuren	1050	7 g Harnstoff (in 25 Wasser gelöst)
27. I	78,5	0,75	0,059	1027	
28. I	23	Spuren	Spuren	1051	

Harnstoffversuch (Versuch 4).

Das Tier erhält seit 19. I. Mais und Aqua dest.

Datum	Tägliche Harnmenge	NaCl in mg im ccm	NaCl in g pro Tag	Spezifisches Gewicht	Bemerkungen
25. I	13	Spuren	Spuren	1045	
26. I	20	Spuren	Spuren	1042	5 g Harnstoff in 25 H_2O
27. I	100	3,5	0,42	1028	
28. I	21	0	0	1044	7 g Harnstoff in 25 H_2O
29. I	103	0,15	0,015	1022	
30. I	137,5	0,4	0,055	1021	
31. I	50	0,75	0,038	1040	0,42% NaCl im Blut
1. II	40	0,75	0,03	1040	
2. II	32,5	Spuren	Spuren	1044	7 g Harnstoff
3. II	150	0,5	0,075	1021	
4. II	77	1,25	0,096	1022	
5. II	36,5	0,25	0,009	1037	12 g Harnstoff in 50 H_2O
6. II	210	0,83	0,178	1014	
7. II	66	1,25	0,083	1025	
8. II	15	2,5	0,038	1040	
9. II	23	0	0	1036	15 g Harnstoff in 50 H_2O
10. II	330	1,12	0,37	1012	Im Blut 0,20% NaCl.
11. II	76	0,25	0,019	1023	Tier stark übererregbar
12. II	23	1,25	0,029	1033	Versuch abgebrochen

Die Versuche zeigen deutlich, dass zugleich mit der vermehrten Wasserausscheidung eine Vermehrung des Chlors bezw. ein Wiedererscheinen desselben auftritt. Doch sei vorgreifend auf diuretische Versuche mit anderen Stoffen (besonders Terpinhydrat und Ol. Juniperi) hervorgehoben, dass in diesem Fall gegenüber der starken Wasservermehrung die Chlorsteigerung relativ geringer war. Erst bei grossen Dosen Harnstoff nimmt auch die Chlorausscheidung zu, während die Wasservermehrung anderseits nicht mehr im gleichen Mass zugenommen hat. Wenn z. B. auf der Höhe der Diurese bei 7 g Harnstoff das Verhältnis des ausgeschiedenen Cl Na (in g) zum Wasser (in ccm) das eine Mal 1 : 6800, das andere Mal 1 : 2000 war, betrug es bei 15 g 1 : 900. Im Anschluss an die weiter unten zu besprechenden Ergebnisse mit anderen Diureticis, lässt sich diese Tatsache wohl so deuten, dass Harnstoff die Wasserausscheidung rascher und intensiver zu beeinflussen vermag als die Salzabscheidung. Es steht dieser Befund in einem gewissen Gegensatz zu dem bei anderen Diureticis.

Zugleich wurde im letzten Versuche auch die Cl-Menge im Blute analysiert, denn Grünwald hat auf die physiologisch interessante Tatsache hingewiesen, dass durch Diuretica eine Chlorverminderung auch des Blutes chlorverarmter Tiere erzielt werden kann. Der hier angestellte Versuch zeigt, dass dieses Resultat auch bei anderen Diureticis zu erreichen ist, wenn sie genügend energisch auf die Na Cl-Ausscheidung wirken. Besonders während des Abklingens einer kräftigen Harnstoffdiurese sinkt der Blutchlorgehalt bedeutend ab. Meine Normalbestimmungen ergaben 0,40—0,47 % Na Cl im Blut, somit ca. 0,44 % durchschnittlich. Nach der Darreichung von 15 g Harnstoff fanden sich nur mehr 0,20 % Na Cl.

Die Abnahme beträgt somit über die Hälfte.*) Auch in den späteren Versuchen wurden solche Untersuchungen ausgeführt in Kombination mit Gefrierpunktsbestimmungen, auf deren Ergebnisse weiter unten eingegangen wird.

Die durch Diuretica verursachte Chlorverarmung ist für den Zustand der Tiere nicht bedeutungslos. Es zeigen sich bei ihnen eigenartige Vergiftungserscheinungen, die Grünwald genauer studiert hat. Das Charakteristikum derselben ist die Übererregbarkeit. Man kann sie ganz zweckmässig durch einen leichten Schlag mit der Fingerspitze ein wenig oberhalb des Kniegelenks auf die Innenfläche des Hinterbeins prüfen, wobei das Tier aufzubinden ist. Bei normalen Tieren tritt dann keine oder nur eine unbedeutende Zuckung des anderen Fusses auf, während sie bei übererregbaren sehr lebhaft ist und sich eventuell mehrmals wiederholt. Hervorheben möchte ich aber, dass in einzelnen Fällen auch bei starker Herabsetzung des Chlors im Blut keine entsprechende Übererregbarkeit in Erscheinung trat. Umgekehrt fanden sich einmal nach sieben Diuretindosen à 1 g eine bedeutende Übererregbarkeit und dabei doch noch 0,39 % Na Cl im Blut. Da der Chlorgehalt im Blut nicht direkt als ein Mass für die Chlorverarmung des Organismus angesehen werden darf, so werden hier wohl erst Untersuchungen des Chlorgehalts der Organe, speziell des Nervensystems, wie sie von Wahlgren ausgeführt wurden, endgültige Aufklärung bringen.

---

*) Zu den Na Cl-Bestimmungen im Blut sei bemerkt, dass das getrocknete Blut mit einem auf seine Chlorfreiheit geprüften Gemisch von 1 Natrium carbon. und 2 Kalium nitric. gepulvert und geschmolzen wurde. Dann wurde die Schmelze in Wasser gelöst, mit HNO_3 bis zur sauren Reaktion versetzt, und die Lösung in der gewöhnlichen Weise titriert. Auch wurde mehrmals nach Latschenberger und Schumann (20) die titrimetische Bestimmung im Serum ohne Veraschung vorgenommen. Die so gefundenen Werte lagen etwas höher.

Acetatversuch (Versuch 5).

Seit 22. XII Maisnahrung und Aqua dest.

Datum	Tägliche Harnmenge	Na Cl in mg im ccm	g Na Cl pro Tag	Spezifisches Gewicht	Bemerkungen
22. I	25	Spuren	Spuren	1031	2,5 g Na Acet. in 25 H_2O, nochmal. Gabe nach 2 Stdn.
23. I	51	5,8	0,3	1023	Albumen!
24. I	43	0,6	0,026	1030	Übererregbarkeit u. krampfartige Erscheinungen
25. I	75	0,2	0,015	1020	eiweissfrei
26. I	10	0,6	0,006	1035	eiweissfrei
27. I	21	0	0	1035	2,5 Kal. Acet.: Nach 1 Std. schweres Vergiftungsbild

Der Versuch zeigt wieder Chlor und Wasser unter der Wirkung des Diuretikums vermehrt, doch ist bemerkenswerterweise das Verhältnis gegenüber den Harnstoffversuchen verschoben, indem die Steigerung der Wasserausfuhr hinter der des Chlors zurückbleibt. Das Verhältnis des Cl Na zum Wasser ist 1 : 170. Sehr auffällig trat im Versuch die oben besprochene Übererregbarkeit zutage, die sich bis zu krampfartigen Erscheinungen steigerte. Gerade dieser Zustand des Tieres bewirkte dann, dass auf eine von anderen Tieren anstandslos ertragene Dosis von Kalium aceticum der Tod eintrat und zwar unter Erscheinungen, die nur teilweise in das Bild einer Kaliumvergiftung passen. Das Tier zeigte Speichelfluss, Diarrhoe, frequente Atmung und klonische Krämpfe der Extremitäten- und Nackenmuskeln. In den vier Stunden zwischen der Acetatgabe und dem Exitus wurden noch 34 ccm eiweisshaltigen Harns mit 0,15 g Na Cl abgesondert. Das spezifische Gewicht betrug 1028. Das sofort nach dem Tod aus dem Herzen entnommene Blut enthielt 0,47 % Na Cl.

Besonders muss in diesem Versuch darauf hingewiesen werden, dass sowohl durch Darreichung von Kalium-

wie Natriumacetat im Harn Eiweiss auftrat und zwar beim Kaliumacetat mehr wie beim Natriumsalz.

Versuch 6.

Kräftiges ♂. Seit 27. I. Mais und Aqua dest. Harn durch Katheter. Zuerst wenig, später gut fressend.

Datum	Tägliche Harnmenge	NaCl in mg im ccm	NaCl in g pro Tag	Spezifisches Gewicht	Eiweiss	NaCl im Blut	Bemerkungen
29. I	34	1,5	0,05	1044	—	—	
30. I	36,5	0,6	0,022	1040	—	—	
31. I	28	1,25	0,035	1054	—	0,44%	
1. II	35	1,5	0,05	1051	—	—	2,5 g Kal. Acet. in 25 Wasser
2. II	66	8,25	0,55	1032	+	—	
3. II	31,5	0	0	1046	—	—	
4. II	32	0	0	1051	—	—	
5. II	37,5	0	0	1046	—	—	3,0 g Kal. Acet. in 25 Wasser
6. II	64	1,0	0,064	1033	+	0,30%	
7. II	35	0	0	1038	—	—	5 g Na Acet. in 25 Wasser
8. II	27	3,0	0,08	1041	+	—	
9. II	35	0	0	1037	—	—	7 g Na Acet. in 30 Wasser
10. II	130	4,25	0,553	1023	+	—	
11. II	74	0,5	0,037	1038	+	—	Übererregbarkeit nicht deutlich nachzuweisen
12. II	51	0	0	1026	—	0,21%	Gefrierpunktserniedrigung im Blut — 0,59°
13. II	36	0	0	1041	—	—	7 g Na Acet. in 30 Wasser
14. II	77	3,8	0,29	1028	+	—	
15. II	50	0,5	0,025	1033	+	—	3 g Kal. Acet. in 20 Wasser
16. II	95	0	0	1038	+	0,34%	
17. II	30	0	0	1040	—	—	8 g Na Acet. in 30 Wasser
18. II	60	6,25	0,38	1032	+	—	
19. II	29	0	0	1041	—	—	3 g Kal. Acet. in 20 Wasser
20. II	91	0	0	1030	+	—	
21. II	35	0	0	1035	—	0,25%	10 g Na Acet. in 30 Wasser
22. II	106	1,0	0,11	1030	+	—	
23. II	35	0	0	1029	—	—	5 g Kal. Acet. in 20 Wasser, Vergiftungssymptome, nach 4 Stunden erholt
24. II	100	0	0	1029	+	0,14%	

Aus allen Acetatversuchen geht also hervor, dass Na und K. aceticum beträchtliche Chlorausscheidung bewirken. Albumen erschien auf jede Acetatdarreichung, verschwand aber wiederum nach 1 — 2 Tagen. Ausführlicher zu besprechen ist aber das neue Versuchsresultat, dass immer höhere Dosen Acetat erforderlich werden, um eine gleich hohe NaCl-Ausscheidung zu erhalten. Dies gilt aber nur für die NaCl-Ausscheidung, denn die des Wassers wird weiter gesteigert. Gibt man nach der Darreichung grosser Dosen Acetat (7 g) wiederum kleine (2,5—5,0 g), so fehlt der NaCl-treibende Effekt ganz, während die Wasserausscheidung reichlich wird, sogar dem Effekt anfänglich gegebener grösserer Dosen (5 g und mehr) gleichkommt und ihn eventuell übertrifft. Wir haben es also mit einer Gewöhnung an die Acetate nur in Bezug auf ihren Einfluss auf die Chlorausscheidung zu tun, während die übrigen diuretischen Wirkungen sogar stärker werden. Die nächstliegende Erklärung — wenigstens für das Verhalten des Chlors — bietet sich in der Veränderung des Chlorgehalts des Blutes. Dieser ist in einem kontinuierlichen Sinken begriffen. Hieraus würde sich notwendig die Vorstellung ergeben, dass bei einem Sinken des NaCl-Gehaltes des Bluts das noch restierende NaCl an bestimmte Blutbestandteile (z. B. Eiweisskörper) fester gebunden ist und mit grösserer Avidität festgehalten wird. Jedoch die Beobachtung, dass bei einem NaCl-Gehalt von 0,21 % im Blut eine Dosis von 7 g Acetat fast dreimal so stark wirkte als später eine von 10 g bei dem erhöhten Gehalt von 0,25 % NaCl im Blut, zeigte die Unhaltbarkeit der obigen Anschauung. Also muss sich die Reaktion der Niere selbst auf die Acetate geändert haben. Wird bei den selben Dosen Acetat vor der Gewöhnung ein chlorreicher wasserarmer, nachher ein chlorfreier wasserreicher Harn ausgeschieden, so muss man die Ursachen in einer Ver-

änderung der Funktion der sezernierenden Zellen suchen. Würden wir mit der Filtrationslehre eine primär stets gleiche Beschaffenheit des Harnes annehmen, der erst sekundär durch Rückresorption seine wechselnde Beschaffenheit erlangt, so müssten wir für das wechselnde Verhalten vor und nach der Gewöhnung entweder eine Veränderung der Filtrationstätigkeit der Glomerulusgefässe oder der rückresorbierenden Zellen annehmen. Macht man die erste Annahme und zwar in dem Sinne, dass bei einer unveränderten Rückresorption der Harnkanälchen mehr Flüssigkeit aus dem Glomerulus tritt, so ist unverständlich, warum anfänglich so viel NaCl und so wenig Wasser im Harn erscheint, während später das Umgekehrte eintritt. Nähme durch die Gewöhnung an die Acetate die anfängliche Filtrationssteigerung ab, so müssten Wasser- und Chlorausscheidung in gleicher Weise zurückgehen. Rekurriert man zu einer Lähmung der rückresorbierenden Zellen, wie es Sobieransky (21) für die Coffeïndiurese tat und wie sie von H. Meyer (22) wieder vertreten wird, so müsste anfänglich vor allem nur die Rückresorption des NaCl gehemmt gewesen sein, später aber vor allem nur die des Wassers. Da aber weder gesonderte rückresorbierende Elemente für NaCl und Wasser von den Anhängern der Filtrationslehre angenommen worden sind, noch eine gesonderte Beeinflussung durch Diuretica, braucht hierauf nicht eingegangen werden. Vielmehr neige ich im Anschluss an die zelluläre Theorie der Harnabscheidung der Anschauung zu, dass die Wasserabsonderung und die Chlorausscheidung bis zu einem gewissen Grad von einander unabhängig und getrennt beeinflussbar sind. Zuerst und durch die niedrigeren Gaben Acetat allein wird ganz analog den später geschilderten Verhältnissen beim Terpinhydrat vorwiegend die Chlorausscheidung beeinflusst. Sie scheint leichter beeinflusbar zu sein als die H_2O-ausscheidende Funktion. Sie

scheint aber auch einer Gewöhnung an das Acetat mehr ausgesetzt zu sein, so dass bei längerer Darreichung nur mehr die wasserausscheidende Funktion eine Steigerung erfahren kann. Die Verhältnisse liegen dann so, wie bei der einfachen Wasserdiurese, wo auch nur diese letztere auf den Sekretionsreiz anspricht und viel chlorfreier Harn erscheint. Der Befund des Versagens der salzausscheidenden Nierenelemente auf den Reiz des Acetats schliesst sich eng an die Ergebnisse an, die unter Lindemann (3) in Kiew erhoben wurden. Dieser Forscher spricht von einem Ermüden der Niere, das er gegenüber isotonischen NaCl-Lösungen nach vorheriger exzessiver Kochsalzdiurese fand. Dieses Ermüden war auf die Zellen zu beziehen, denn der Blutdruck war hoch, und das Blut reich an harnfähigen Stoffen.

3. Versuche mit Terpinhydrat und Oleum Juniperi.

Bei der Verwendung des Terpinhydrats bot die Art der Darreichung Schwierigkeiten. Es wurde zunächst zerrieben und mit etwas Brot gemengt in Pillenform gegeben. Es trat hierbei weder in Dosen von 0,2 noch 0,4 und 0,6 eine stärkere Wirkung ein. Dann wurde folgende Darreichung versucht. 0,6 Terpinhydrat wurden in 20 Oleum Olivarum in der Wärme gelöst. Beim Erkalten fällt das Terpinhydrat in sehr feinen Kriställchen in ganz gleichmässiger Verteilung aus. Es lässt sich dieser Kristallbrei mit der Schlundsonde verabreichen. Auch hierbei war der Erfolg unsicher. Einmal trat am dritten Tag eine geringe Chlorausscheidung auf, ein anderes Mal fehlte jeder sichere Effekt. Offenbar stehen der Resorption auf diesem Wege Schwierigkeiten entgegen.

Auch die Lösung in Alkohol wurde versucht. Jedoch erzeugten die zur Lösung von 0,6 Terpinhydrat gebrauchten

20 Alkohol allein gegeben ein so schweres Vergiftungsbild, während dessen Chlor erschien, dass diese Applikationsart unmöglich war. Ein sicherer Erfolg wurde erst mit Dosen von 1,0 Terpinhydrat erreicht, die in der Weise verabreicht wurden, dass mit fein gepulvertem Terpinhydrat unter Zuhilfenahme einiger Kubikzentimeter Gummilösung und mit Wasser eine Emulsion hergestellt wurde. Diese wirksame Dosis von Terpinhydrat setzte aber auch eine Nierenreizung, die sich in mehrtägiger Albuminurie äusserte.

Versuch 7.

Seit 16. XI. Maisfutter und Kalkwasser. Das Tier verweigert bis 20. Nahrung. Harn durch Katheter.

Datum	Tägl. Harnmenge	NaCl in mg im ccm	NaCl in g pro Tag	Spez. Gewicht	Bemerkungen
22. XI	38	0,95	0,036	1035	
23. XI	25	0,8	0,02	1038	0,2 Terpinhydrat in Pillenform verfüttert
24. XI	35	0,4	0,013	1032	
25. XI	40	0,25	0,01	1033	0,6 Terpinhydrat
26. XI	37	Spuren	Spuren	1038	
27. XI	15	0	0	1037	
28. XI	18	Spuren	Spuren	1040	
29. XI	20	0,8	0,016	1038	
30. XI	15	Spuren	Spuren	1038	0,6 Terpinhydrat
1. XII	25	0	0	1040	
2. XII	12	0	0	1042	
3. XII	45	1,1	0,05	1030	
4. XII	40	0	0	1035	
5. XII	34	0	0	1034	

Versuch 8.

Seit 22. XII. Mais und Kalkwasser. Gewicht 2800.

Datum	Tägliche Harnmenge	NaCl in mg im ccm	NaCl in g pro Tag	Spezifisches Gewicht	Bemerkungen
9. I	36	Spuren	Spuren	1028	
10. I	30	Spuren	Spuren	1031	
11. I	15	0,65	0,01	1033	
12. I	20	0,5	0,01	1035	Gewicht 2400!
13. I	19	0,8	0,015	1035	
14. I	33	0,65	0,02	1033	1 g Terpinhydrat in Emulsion (100 W.)
15. I	30	1,95	0,059	1031	
16. I	96	1,85	0,178	1007	Eiweiss (Spuren)
17. I	65	1,9	0,124	1012	Eiweiss
18. I	15	0,4	0,006	1029	Eiweiss
19. I	20	Spuren	Spuren	1030	
20. I	28	Spuren	Spuren	1031	eiweissfrei
21. I	18	Spuren	Spuren	1035	Gewicht 2300!

Wie bereits hervorgehoben, zeigte sich also erst bei Mengen von 1 g eine intensivere Wirkung des Terpinhydrats. Sie erstreckte sich aber dann über einen längeren Zeitraum. Es war nicht nur das ausgeschiedene Wasser vermehrt, sondern auch die Chlormenge. Das Verhältnis von ClNa zum Wasser betrug auf der Höhe der Diurese 1 : 540. Diese Höhe wurde aber nicht sofort mit der Terpinhydratfütterung erreicht, sondern erst am übernächsten Tage. Vermutlich trägt eine sehr langsame Resorption des Körpers die Schuld hieran.

Wie unsicher aber selbst bei den Dosen von 1 g Terpinhydrat die Nierenwirkung ist, soll folgender Versuch zeigen.

Versuch 9.

Seit 7. I. Mais und destilliertes Wasser. Anfangsgewicht 2390, am Ende des Versuchs 1930. Katheter.

Datum	Tägliche Harnmenge	NaCl in mg im ccm	NaCl in g pro Tag	Spezifisches Gewicht	Bemerkungen
15. I	30	Spuren	Spuren	1032	1 g Terpinhydrat
16. I	30	Spuren	Spuren	1032	
17. I	30	Spuren	Spuren	über 1035	
18. I	29	0	0	1034	1 g Terpinhydrat in 100 Wasser
19. I	107	0	0	1015	
20. I	58	0,2	0,012	1018	
21. I	23	0,5	0,011	1035	Eiweiss (Spuren)
22. I	51	0	0	1034	Eiweiss
23. I	33	0	0	1035	eiweissfrei
24. I	23	Spuren	Spuren	1035	
25. I	30	Spuren	Spuren	1035	Versuch wegen der starken Gewichtsabnahme beendet

Wenn bei der zweiten Darreichuug vermehrte Wasserausscheidung und Absinken des spezifischen Gewichts auftrat, so hängt dies wieder nur mit der Darreichung von 100 ccm Wasser, in dem das Terpinhydrat gelöst war, zusammen.

Ähnlich wie Terpinhydrat verhält sich auch das Oleum Juniperi.

Einem chlorarmen Tiere wurde ein Infus von zwei Löffel frische Juniperusberren, dem ausserdem 10 g Extrakt. Junip. zugesetzt waren, gegeben. Ein Erfolg blieb aus. Deshalb wurde zur Darreichung von Oleum Juniperi übergegangen und zwar in Mengen von 0,5 g, die mit etwas Gummizusatz in Emulsion gebracht wurden. Nun trat die diuretische Wirkung auf und zugleich erschien im Harne, der vor dem Versuche

nur Spuren von Cl Na enthielt, wiederum Cl Na. Das Verhältnis des Cl Na zum Wasser ist 1 : 1300. Diese Verhältniszahl sagt aber nichts, da ja die starke Wasserdiurese auf die eingeführten 100 ccm Wasser, in denen das ätherische Öl emulgiert war, zu beziehen ist.

Versuch 10.

Seit 22. XI. Mais und destilliertes Wasser. Das Tier zeigt schon bei Beginn des Versuchs etwas Eiweiss im Harn.

Datum	Tägliche Harnmenge	Na Cl in mg im ccm	Na Cl in g pro Tag	Spezifisches Gewicht	Bemerkungen
11. I	30	0,3	0,01	über 1035	Gewicht am 5. 1: 2180
12. I	10	0,7	0,007	1035	
13. I	16	0,3	0,005	1035	
14. I	30	0,1	0,003	1035	2 Löffel Juniperusbeeren in fus + 10 g Roob Juniperi
15. I	33,5	Spuren	Spuren	1035	
16. I	30	Spuren	Spuren	1023	
17. I	12	0,3	0,004	über 1035	
18. I	17	Spuren	Spuren	1035	0,5 Ol. juniperi in Emulsion mit 100 H_2O
19. I	88	0,75	0,066	1011	
20. I	43	0,1	0,004	1027	
21. I	34	1,0	0,03	über 1035	
22. I	39	1	0,039	1035	Gewicht 1730

4. Versuche mit Calomel.

Ebenso wie die bisher untersuchten Diuretica vermag auch Calomel bei einem chlorverarmten Tiere die Niere zur Ausscheidung von Cl zu bringen.

Die in der Tabelle angegebenen Cl Na-Mengen sind aber nicht allein auf die Cl-treibende Wirkung des Calomels zu beziehen, sondern es ist ein gewisser Bruchteil auf das ebenfalls im Harn erscheinende Cl_2Hg_2 zu rechnen. Selbst wenn jedoch das gesamte Calomel zur Resorption gelangt und durch die Niere ausgeschieden worden wäre, so würde — gesetzt es bestünde keine chlortreibende Wirkung — nur eine geringere Cl-Menge im Harn gefunden werden können, als sich tatsächlich vorfand.

Versuch 11.

Harn durch Katheter. Gut fressendes Tier.

Datum	Tägliche Harnmenge	Na Cl in mg im ccm	Na Cl in g pro Tag	Spezifisches Gewicht	Eiweiss	Bemerkungen
28. I	23	Spuren	Spuren	1051	—	0,2 Calomel
29. I	44	1	0,044	1026	—	
30. I	23,5	1,25	0,029	1050	—	
31. I	23,5	2,5	0,059	1048		
1. II	24	1,5	0,036	1053		
2. II	23	1,5	0,035	1052		0,6 Calomel (+60 Wasser)
3. II	71	1,5	0,11	1013		
4. II	31	5,0	0,155	1044	+	
5. II	63	8	0,52	1027	+	
6. II	44	0,25	0,01	1030	—	
7. II	34	1,0	0,034	1036	—	
8. II	29	0,5	0,01	1035	—	
9. II	54	0,25	0,013	1018	—	0,8 Calomel (+20 Wasser)
10. II	31	1,0	0,03	1017	+	starke Übererregbarkeit
11. II	57,5	5,5	0,32	1012	+	im Blut 0,44 % Na Cl
12. II	96,5	5,0	0,48	1011	+	
13. II	56	3,8	0,21	1010	+	im Blut 0,32 % Na Cl
14. II	76,5	1,6	0,11	1019	+	Kot mit Schleimfetzen gemischt
15. II	32	0,75	0,024	1012	+	
16. II	28	1,1	0,03	1015	+	grosse Abmagerung

Der Versuch zeigt, dass das Kalomel ähnlich wie das Diuretin im folgenden Versuch eine gleichzeitige Steigerung der Cl Na- und der Wasserausscheidung bewirkt. Die auf die Kalomelgabe sofort folgende Vermehrung der Harnmenge ist auf das miteingeführte Wasser zu beziehen. Dagegen wurde die wirkliche Höhe der Diurese erst am dritten Tage nach der Darreichung gewonnen. Offenbar spielen auch hier wieder ungünstige Resorptionsverhältnisse eine Rolle.

Von Interesse ist der Umstand, dass bei diesem Versuche — trotzdem während dreier Tage (vom 11.—13.) über 1 g Cl Na durch den Harn verloren gingen, der Cl-Gehalt des Blutes nur um eine kaum nennenswerte Grösse fiel. Trotz dieses Fast-Gleichbleibens des Cl-Gehaltes im Blute trat die ausgesprochenste Übererregbarkeit auf, die je beobachtet wurde. Vielleicht ist sie ein Produkt sowohl der Chlorverarmung wie der Hg-Vergiftung. Dass eine solche vorlag, zeigt der Eiweissgehalt des Urins, der im Gegensatz zum Verhalten bei den Acetaten bestehen blieb. Auch trat eine Colitis auf, die das Abbrechen des Versuchs nötig machte. Das Tier starb drei Tage später.

5. Diuretinversuch.

Von Diuretin hat Grünwald nachgewiesen, dass es stark Cl Na-treibend wirkt und eine Cl-Verarmung im Blute bewirkt. Wenn hier nochmals Diuretinversuche gemacht wurden, geschah es, weil sich die Frage aufdrängte, ob der Cl-Defekt im Blute dessen molekulare resp. Ionenkonzentration stört. Eine Gefrierpunktsbestimmung im Blute muss hierüber Aufklärung geben.

Versuch 12.

Seit 27. I. Mais und Aqua dest. Katheter.

Datum	Tägliche Harnmenge	NaCl in mg im ccm	NaCl in g pro Tag	Spezifisches Gewicht	Bemerkungen
3. II	52	0,5	0,025	1041	im Blut 0,43% NaCl, 1 g Diuretin
4. II	133	5,75	0,71	1019	
5. II	83	1,0	0,083	1022	
6. II	36	0	0	1046	1 g Diuretin
7. II	71	1,5	0,11	1028	
8. II	73	0,5	0,036	1019	
9. II	43,5	0	0	1026	1 g Diuretin
10. II	66,5	0,5	0,033	1030	
11. II	40	Spuren	Spuren	1020	Übererregbarkeit!
12. II	94	Spuren	Spuren	1022	1 g Diuretin
13. II	77	3	0,23	1027	
14. II	62	0,75	0,046	1024	starke Übererregbarkeit
15. II	33,5	0	0	1026	im Blut 0,38% NaCl
16. II	35	0	0	1028	1 g Diuretin
17. II	76	5,25	0,4	1017	
18. II	53	0,5	0,027	1025	
19. II	45	0,5	0,023	1021	1 g Diuretin
20. II	52	5,5	0,29	1021	
21. II	65	1,8	0,117	1026	
22. II	21	0	0	1032	1,5 g Diuretin
23. II	85	2,25	0,19	1025	
24. II	66	0,25	0,016	1020	
25. II	39	0	0	1020	2 g Diuretin
26. II	167,5	4,2	0,7	1011	im Blut 0,21% NaCl 11 Uhr

Von Interesse ist die Beobachtung, dass schon nach der dritten Diuretingabe starke Übererregbarkeit bestand, trotzdem keine sehr grossen Mengen NaCl ausgetrieben waren und der Chlorgehalt im Blut wenig verändert war. Man kann somit aus dem NaCl-Gehalt im Blut, wie schon oben bemerkt,

keinen Schluss auf den Grad der Chlorverarmung ziehen bezw. die durch denselben bedingte Vergiftungshöhe. Dafür sprach schon früher die geringe Übererregbarkeit im Acetatversuch trotz des niederen NaCl-Gehalts im Blut.

Nach der siebten Darreichung von 1 g Diuretin wurden auf einmal 2 g verabreicht und dem Tiere nach fünf Stunden Blut aus der Carotis entnommen. Sein Cl-Gehalt war bis auf 0,2% gesunken.

Trotzdem aber war der Gefrierpunkt unverändert.

Die molekulare Konzentration des Blutes ist also nicht gestört, was um so auffälliger ist, als nach Asher (23) 73,4% der Elektrolyte im Blut, denen ja die ganz vorwiegende Bedeutung für den osmotischen Druck zukommt, NaCl sind. Mit 26,6% beteiligen sich nach Asher Karbonate und Phosphate.

Die letzteren müssten also vermehrt und so vikariierend für das ClNa eingetreten sein.

Die Ergebnisse aus den beschriebenen Versuchen lassen sich so zusammenfassen:

1. Der Nachweis Grünwalds, dass bei Tieren, die durch bestimmte Fütterung chlorarm gemacht sind und chlorfreien Harn ausscheiden, namentlich durch Diuretin wieder Chlorausscheidung herbeigeführt werden kann, wird für eine Reihe weiterer Diuretica erbracht (Harnstoff, Acetate, Terpinhydrat, Oleum Juniperi, Calomel).
2. Eine Reihe von Diureticis besitzt bei Verabreichung von Mengen, die die Wasserausscheidung unbeeinflusst lassen, bei derartig vorbereiteten Tieren bereits eine chlortreibende Wirkung. Als solche Diuretica erwiesen, sich vor allem Terpinhydrat und die Acetate.
3. Bei den Acetaten bedarf die Chloridsekretion bei längerer Verabreichung immer höhere Dosen, um erregt zu werden, so dass sie auf kleinere Dosen

überhaupt nicht mehr in Gang kommt. Dagegen wirken kleine Dosen später stärker wassertreibend als zuerst.

4. Die Acetate bewirken in Mengen über 2,5 eine rasch wieder verschwindende Albuminurie.
5. Bei der Harnstoffdiurese produzieren grosse Dosen relativ mehr Chlor und weniger Wasser als kleine. Die Verhältnisse sind also umgekehrte wie bei Terpinhydrat und den Acetaten.
6. Wasserdiurese lässt beim chlorarmen Tier die Chlorausscheidung unbeeinflusst.
7. Die naheliegendste Erklärung dieser Tatsachen ist die, dass die Absonderung des Wassers und der Chloride bis zu einem gewissen Grad selbständigen Funktionen der Niere entsprechen, die daher auch in gewissen Grenzen getrennt voneinander pharmakologisch beeinflussbar sind.
8. Alle energisch chlortreibenden Diuretica führen zu einer Verminderung des Chlor im Blut, wie Grünwald schon für das Diuretin nachgewiesen hat.
9. Die Gefrierpunktserniedrigung im Blute erfuhr auch bei den stärkeren Kochsalzentziehungen durch Diuretin und Acetat keine Verminderung.

Am Schluss dieser Arbeit ist es mir ein Bedürfnis, meinen verehrten Lehrern, Herrn Professor von Tappeiner, der mir dieses Thema gab, sowie Herrn Professor Jodlbauer für die mannigfache Förderung und Unterstützung bei dieser Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Benützte Litteratur.

1. Spiro u. Vogt: Ergebnisse der Physiologie. 1. Jahrg. 1902.
2. Noll: Ergebnisse der Physiologie. 6. Jahrg. 1907.
3. Lindemann: Archiv für exp. Path. u. Pharm. Bd. 62. 1910.
4. Schröder: Archiv für exp. Path. u. Pharm. Bd. 22 u. 24. 1887.
5. Thompson: Journal of Physiol. Bd. 15.
6. Schwarz: Archiv für exp. Path. u. Pharm. Bd. 43. 1899.
7. Gottlieb u. Magnus: Archiv für exp. Path. u. Pharm. Bd. 53. 1905.
8. Albanese: Archiv ital. d. biolog. Bd. 16. 1891.
9. Starling: Textbook of Physiology und The journal of Physiology I. 1896.
10. Löwi: Archiv für exp. Path. u. Pharm. Bd. 53. 1905.
11. Weber: Archiv für exp. Path. u. Pharm. Bd. 54. 1906.
12. Boek: Archiv für exp. Path. u. Pharm. Bd. 58. 1907.
13. Loeb: Archiv für exp. Path. u. Pharm. Bd. 54. 1906.
14. Filehne u. Ruschhaupt: Pflügers Archiv. Bd. 95. 1903.
15. Grünwald: Archiv für exp. Path. u. Pharm. Bd. 60. 1909.
16. Ribbert: Virchows Archiv. Bd. 93. 1883.
17. Boyd: Journal of Physiology 28. 1902.
18. (Hausmann) Hans Meyer: Sitzungsbericht der Gesellschaft zur Beförderung der gesamten Naturwissenschaft zu Marburg. Juli 1902. (Zitiert nach Grünwald.)
19. Wahlgreen u. Magnus: Archiv für exp. Path. u. Pharm.
20. Latschenberger u. Schumann: Zeitschrift für physiol. Chemie. Bd. 3.
21. Sobieransky: Archiv für exp. Path. u. Pharm. Bd. 35. 1895.
22. H. Meyer u. Gottlieb: Die exp. Pharm. 1910.
23. Asher: Der physiologische Stoffaustausch zwischen Blut und Geweben. 5. Heft. Sammlung anatomischer und physiologischer Vorträge.

Lebenslauf.

Ernst Freudenberg wurde am 24. Juni 1884 zu Weinheim in Baden als Sohn des Fabrikanten Friedrich Karl Freudenberg geboren. Nachdem er am Lessinggymnasium zu Frankfurt a. M. zu Ostern 1903 das Reifezeugnis erlangt hatte, studierte er zwei Semester in Leipzig, eines in München, Philosophie. Vom Oktober 1904—1905 diente er als Einjährig-Freiwilliger im ersten badischen Feldartillerieregiment zu Karlsruhe. Dann wandte er sich in München dem Studium der Medizin zu. Im Frühjahr 1910 bestand er die ärztliche Staatsprüfung.